

Aus dem Institut für Anaesthesiologie
der
Johannes Gutenberg - Universität Mainz

Tierexperimentelle Untersuchungen zur Wirkung von Ketamin,
Droperidol und Diazepam auf Herz-Kreislauf und Liquordruck

I N A U G U R A L D I S S E R T A T I O N
zur
Erlangung der Würde des Doktorgrades der Medizin
der Johannes Gutenberg - Universität Mainz
dem Fachbereich Medizin

vorgelegt von
Dietmar Hammes
aus Andernach

Mainz 1984



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Institut für Anaesthesiologie
der
Johannes Gutenberg - Universität Mainz

Tierexperimentelle Untersuchungen zur Wirkung von Ketamin,
Droperidol und Diazepam auf Herz-Kreislauf und Liquordruck

I N A U G U R A L D I S S E R T A T I O N

zur

Erlangung der Würde des Doktorgrades der Medizin
der Johannes Gutenberg - Universität Mainz
dem Fachbereich Medizin

vorgelegt von

Dietmar Hammes
aus Andernach

Mainz 1984

Dekan: Professor Dr. Dr. W. Ketterl
1. Gutachter: Professor Dr. K. Stosseck
2. Gutachter: Professor Dr. R. Krebs

Tag der Promotion: 17. Oktober 1984

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. EINLEITUNG	1
II. METHODIK	3
1. Versuchsaufbau	3
2. Liquordruckmessung	4
3. Bestimmung von arteriellen Blut- gasen und pH-Wert	5
4. Versuchsdurchführung	5
III. ERGEBNISSE	7
1. Ketamin in steigender Dosierung	7
2. Ketamin nach Droperidol und Diazepam	9
3. Ketamin bei Hyper- und Hypokapnie	12
IV. DISKUSSION	14
1. Methodenkritik	14
A. Versuchstier	14
B. Narkose	14
2. Herz-Kreislaufreaktionen nach Keta- mingabe	15
3. Liquordruckreaktionen nach Ketamin- gabe	17

4.	Herz-Kreislaufreaktionen und Liquor- druckreaktionen nach Ketamingabe in Kombination mit Droperidol und Diazepam	19
5.	Herz-Kreislaufreaktionen und Liquor- druckreaktionen nach Ketamingabe bei Hyper- und Hypokapnie	20
V.	ZUSAMMENFASSUNG	22
VI.	TABELLEN	24
	LITERATURVERZEICHNIS	32

I. EINLEITUNG

Seit der klinischen Einführung des Phencyclidinderivates Ketamin durch CORSEN und DOMINO (1966) steht ein intravenös und intramuskulär injizierbares Anaesthetikum zur Verfügung, das die Spontanatmung und die Schluckreflexe nur wenig beeinträchtigt. Ketamin fand deshalb in den folgenden Jahren eine breite klinische Anwendung. Die gute analgetische Wirkung von Ketamin in subnarkotischer Dosierung wird in den letzten Jahren zunehmend genutzt (HIRLINGER et al., 1983). Mit der Reduktion der Dosierung ist auch die Zahl und Art unerwünschter Wirkungen zurückgegangen (BIESING et al., 1981).

In tierexperimentellen und klinischen Untersuchungen konnte gezeigt werden, daß die meisten unerwünschten Nebenwirkungen einer Ketaminmononarkose durch Kombination mit dem Neuroleptikum Droperidol und dem Tranquilizer Diazepam abgeschwächt bzw. aufgehoben werden können. Zu diesen beeinflussbaren Nebenwirkungen gehören einmal kardiovaskuläre Veränderungen wie z.B. Anstieg der Herzfrequenz und des arteriellen Blutdrucks, zum anderen die Atemstörungen und die psychotomimetischen Effekte in der postnarkotischen Phase.

Eine weitere unerwünschte Wirkung der Ketaminmononarkose ist die vorübergehende Steigerung des intrakraniellen Druckes sowohl bei normalen als auch bei bereits erhöhten Ausgangswerten (GARDNER et al., 1971; SHAPIRO et al., 1972). Diese Wirkung verbietet die Anwendung von Ketamin bei neurochirurgischen Eingriffen sowie bei Mehrfachverletzten mit Traumatisierung des Gehirns. Für diese Arbeit war es deshalb von besonderem Interesse, ob die Substanzen Droperidol und Diazepam auch die durch Ketamin bewirkte Liquordruckerhöhung verhindern können. Von Droperidol ist bekannt, daß es zu einer Senkung des Liquordrucks durch intrakranielle Vasokonstriktion

tion führt (MILLER et al., 1969; MICHENFELDER et al., 1971). Ebenfalls wird Diazepam eine den Liquordruck senkende Wirkung zugeschrieben (CARLSSON et al., 1971; BALI et al., 1977).

Von weiterem Interesse für diese Arbeit war es, ob die Liquordruckerhöhung nach Ketamingabe unter Hypokapnie ausbleibt, da unter Hypokapnie durch Vasokonstriktion der Hirngefäße ebenfalls eine Senkung des Liquordrucks hervorgerufen wird (HARPER, 1965).

II. METHODIK

1. Versuchsaufbau

Die Versuche wurden an 23 Kaninchen durchgeführt. Davon waren 10 weiblich und 13 männlich, mit einem Durchschnittsgewicht von 2,03 kg.

Nach Gabe von 0,05 mg/kg KG Atropin intraperitoneal wurde zur Basisnarkose 40 mg/kg KG Pentobarbital-Na über eine Ohrvene injiziert. Die Präparation erfolgte in Rückenlage auf einem Kleintieroperationstisch (Fa. B. Braun Melsungen). Die Körperkerntemperatur wurde mit einem rectalen Temperaturfühler in Verbindung mit einem Digital-Temperaturmonitor (Fa. Hellige) kontrolliert. Mit Hilfe einer regelbaren elektrischen OP-Tischheizung (Fa. B. Braun Melsungen) konnte so die Rectaltemperatur auf $39^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$ Celsius gehalten werden.

Nach Tracheotomie erfolgte die Einführung einer passenden Glaskanüle als Trachealkanüle. Nach Injektion von 0,2 mg/kg KG Pancuronium i.v. zur Relaxation wurde maschinell mit Hilfe einer Kleintierbeatmungspumpe nach Schuler (Fa. B. Braun Melsungen) beatmet. Zur Beatmung wurde ein ca. 50% Sauerstoff-Stickstoffgemisch durch Mischung von Sauerstoff und Luft mittels eines Insufflationsgerätes (Fa. Dräger) verwendet. Nach Beendigung der Präparation wurde die Haut wieder verschlossen. Die Ableitung des EKG erfolgte mit Hilfe von Nadelelektroden und wurde über ein Oscilloskop (Fa. Hellige) kontinuierlich wiedergegeben. Die Herzfrequenz wurde über einen Herzfrequenzmesser (Fa. Hellige), die Beatmungsfrequenz mittels eines Apnoemonitors (Fa. Hellige) gemessen. Anschließend folgte die Präparation und Kanülierung der Arteria und Vena femoralis. Der Venenkatheter diente der Injektion der einzelnen Pharmaka, der Arterien-

katheter der blutigen Blutdruckmessung und der Entnahme arterieller Mikroblutproben für die arteriellen Blutgasanalysen. Die Blutdruckmessung erfolgte über einen Statham-Transducer P 23 Db mit einem Elektromanometer (Fa. Liechti). Über ein Drucksystem wurde isotonische NaCl-Lösung mit einer Durchflußrate von ca. 0,5 ml/h durch den arteriellen Katheter geleitet, um eine Verlegung durch Blutkoagula zu verhindern. Am Ende der Gefäßpräparation wurde die Haut wieder verschlossen.

2. Liquordruckmessung

Nach Umlagerung des Versuchstieres in die Bauchlage und Fixierung der Extremitäten und des Kopfes erfolgte die Freilegung der Protuberantia occipitalis externa mit einem Thermokauter (Kausto Lux, Fa. Engel). Durch dieses Verfahren war eine schonende, blutarme Präparation möglich. Zwischen dem ertastbaren Dornfortsatz des Epistropheus und der Protuberantia occipitalis externa wurde median mit einer Butterfly-Kanüle 25-G (Fa. Abbott) die Cisterna cerebello - medullaris punktiert. Über einen Niederdruck-Statham-Transducer P 2388 erfolgte die Messung des Liquordrucks mittels eines Elektromanometers 19 (Fa. Hellige). Über ein druckgeregeltes System mit Flowbegrenzung war es bei entsprechender Stellung eines zwischengeschalteten Dreiwegehahnes möglich, während des Einführens der Punktionsnadel durch den Bandapparat einen konstanten Druck von + 5 cm WS einzustellen. Beim Durchstoßen der Dura mater fiel der gemessene Druck plötzlich auf den herrschenden Liquordruck ab. Der Dreiwegehahn wurde daraufhin sofort zum Druckgebersystem hin verschlossen, und es zeigten sich als weitere Zeichen der korrekten Nadellage die typischen atemsynchronen sowie die wesentlich kleineren, pulssynchronen Liquordruckänderungen. Am Ende eines jeden Versuches wurde durch Erhöhung des Beatmungsdruckes ein Valsalva-Preßdruckmanöver durchgeführt, um

durch prompten Anstieg des Liquordruckes nochmals die korrekte Lage der Nadel und die Durchgängigkeit des Systems zu überprüfen.

Die Eichung des Elektromanometers erfolgte mit Hilfe eines Wassermanometers. Der Nullpunkt des Liquordruckmeßsystems wurde bei jedem Versuch auf die Höhe der Einstichstelle, also die Höhe des Lig. atlantooccipitale, justiert.

Sämtliche Eichungen und Messungen des mittleren arteriellen Blutdruckes, der Herzfrequenz und des Liquordruckes wurden mit Hilfe eines Kompensationsschreiber (Multipen-Recorder, Fa. Hellige) kontinuierlich registriert. Die Auswertung der Versuche erfolgte an Hand dieser Aufzeichnungen.

3. Arterielle pH und Blutgasbestimmung

Die Blutgasanalysen wurden mit jeweils 0,2 ml arteriellem Blut, welches über den Arterienkatheter entnommen wurde, in dem Blut-Micro-System BMS 3 MK 2 (Radiometer, Kopenhagen) bei einer Meßtemperatur von 38° C durchgeführt. Bei jeder Messung wurden pH, pCO₂ und pO₂ bestimmt.

4. Versuchsdurchführung

Die Untersuchungen wurden erst nach Erreichen konstanter Werte für arteriellen Blutdruck, Herzfrequenz und Liquordruck nach Beendigung der Präparation begonnen, was im Mittel ca. 10 Minuten in Anspruch nahm. Es wurde 3 verschiedene Versuchsserien durchgeführt.

In der ersten Versuchsserie (n = 29) wurde in Abständen von 15-20 Minuten in steigender Dosierung Ketamin (5, 10, 15 und 20 mg/kg KG) unter normokapnischen Bedingungen appliziert.

In einer zweiten Versuchsserie ($n = 9$) wurde eine Dosis von 5 mg/kg KG Ketamin vor und nach Diazepam (0,2 mg/kg KG) sowie nach Droperidol (0,1 mg/kg KG) injiziert. Die Gabe von Ketamin nach Diazepam bzw. Droperidol erfolgte 1 Minute nach Injektionsende der jeweiligen Substanz. Vor jeder Ketamingabe wurde hierbei durch arterielle Blutgasanalysen sichergestellt, daß Normoventilation gegeben war.

Bei der dritten Versuchsserie ($n = 3$) wurden die Veränderungen des Liquordruckes nach Gabe von 5 mg/kg KG Ketamin bei unterschiedlicher alveolärer Ventilation geprüft. Die Messungen wurden unter Normo-, Hypo- und Hyperventilation durchgeführt, wobei vor jeder Ketamingabe seitens der Ventilation stationäre Bedingungen herrschten, was durch arterielle Blutgasanalysen kontrolliert wurde.

III. ERGEBNISSE

1. Ketamin in steigender Dosierung

Der Verlauf des mittleren arteriellen Blutdruckes ist in Abb. 1 sowie in Tab. 1 dargestellt. Nach Ketamin in einer Dosierung von 5, 10, 15 und 20 mg/kg KG kommt es zu einem initialen Abfall des mittleren arteriellen Blutdruckes ($\overline{RR}$). Dieser Abfall ist umso ausgeprägter, je höher die Ketamindosierung ist ($r = 0,58$, $p < 0,001$). Bei einer Dosierung von 5 mg/kg KG Ketamin fällt der mittlere arterielle Blutdruck um 26%, bei einer Dosierung von 10 mg/kg KG um 42%, bei einer Dosierung von 15 mg/kg KG um 56% und bei einer Dosierung von 20 mg/kg KG um 61% ab.

Die Zeitspanne zwischen Injektionsende und Erreichen des Blutdruckminimums ist, unabhängig von den verabreichten Ketamindosen, praktisch gleich. Dieses Minimum wird innerhalb von 0,5 min erreicht. Die Zeitspanne bis zum Erreichen der Ausgangswerte ist jedoch deutlich von der vorher verabreichten Ketamindosis abhängig. Die Ausgangswerte werden bei einer Dosierung von 5 mg/kg KG Ketamin innerhalb von ca. 5 min ($SD = 3,63$), bei 10 mg/kg KG innerhalb von ca. 8 min ($SD = 5,2$), bei 15 mg/kg KG innerhalb von ca. 12 min ($SD = 5,82$) und bei 20 mg/kg KG innerhalb von ca. 9 min ($SD = 3,59$) wieder erreicht.

Bei einer Dosierung von 20 mg/kg KG trat bei 5 von 9 Versuchstieren ein irreversibler Kreislaufkollaps ein.

Die Herzfrequenz zeigt 1 Minute nach Injektion von 5 mg/kg KG Ketamin einen leichten Anstieg von 0,3%. Mit zunehmender Dosierung jedoch kommt es zu einem deutlichen Herzfrequenzabfall: bei 10 mg/kg KG um 6,1%, bei 15 mg/kg KG um 9,1% und bei 20 mg/kg KG um 12,3% (siehe Abb. 1 und Tab. 3). Nach

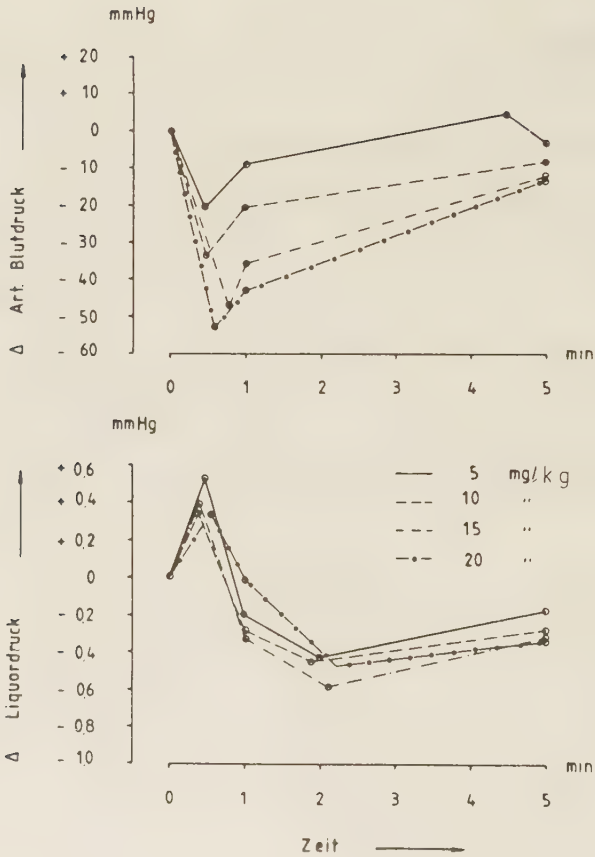


Abb. 1

Verhalten des mittleren arteriellen Blutdruckes und des Liquordruckes nach Ketamingabe in steigender Dosierung bei in einer Pentobarbital-Na-Basisnarkose beatmeten Kaninchen. Dargestellt ist die Druckänderung (Δ mmHg) gegenüber dem Basaldruck vor Injektion von Ketamin, der gleich 0 gesetzt wurde.

insgesamt 5 min ist in allen Versuchen die Herzfrequenz vor der Ketamingabe wieder erreicht.

Der Liquordruck zeigt unabhängig von der verwandten Ketamin-dosierung einen zweiphasigen Verlauf (s. Abb. 1 und Tab. 2). Innerhalb von 0,5 min tritt ein Maximum auf, wobei die größte Liquordruckerhöhung nach 5 mg/kg KG Ketamin erreicht wird ($\Delta LD = 0,53$ mmHg), die geringste nach 20 mg/kg KG Ketamin ($\Delta LD = 0,29$ mmHg) ($r = 0,3$, $p < 0,05$). Die Erhöhung des Liquordrucks ist sehr flüchtig (Dauer ca. 0,6 min). Dem Liquordruckanstieg folgt innerhalb von 2 Minuten ein Abfall, der nach 15 mg/kg KG Ketamin am größten ist ($\Delta LD = 0,59$ mmHg) ($r = 0,41$, $p < 0,01$).

2. Wirkung von Ketamin nach Droperidol und Diazepam

In dieser Serie wird Ketamin zunächst allein in einer Dosierung von 5 mg/kg KG injiziert. Hierbei kommt es zu den in der 1. Versuchsserie bereits beschriebenen Blutdruck-, Liquordruck- und Herzfrequenzänderungen (siehe Abb. 2). In der sich anschließenden Kombination mit Ketamin bewirkt Diazepam in einer Dosierung von 0,2 mg/kg KG keine signifikante Änderung des Blutdruck- und Liquordruckverhaltens. Auch der zeitliche Verlauf dieser Meßwerte bleibt unverändert. Ebenso zeigt die Herzfrequenz nach Kombination von Ketamin mit Diazepam keine signifikante Änderung.

Die vorherige Gabe von 0,1 mg/kg KG Droperidol verändert die Wirkung von Ketamin auf Blutdruck- und Liquordruckverhalten ebenfalls nicht. Die Gabe von Droperidol allein ergibt eine ca. 0,5 min andauernde Liquordruckerhöhung von 0,38 mmHg ($SD = 0,16$, $p < 0,0005$).

Auch in dieser Versuchsserie tritt keine signifikante Änderung der Herzfrequenz ein. Ebenso ist der zeitliche Verlauf der beschriebenen Liquordruck-, Blutdruck- und Herzfrequenz-

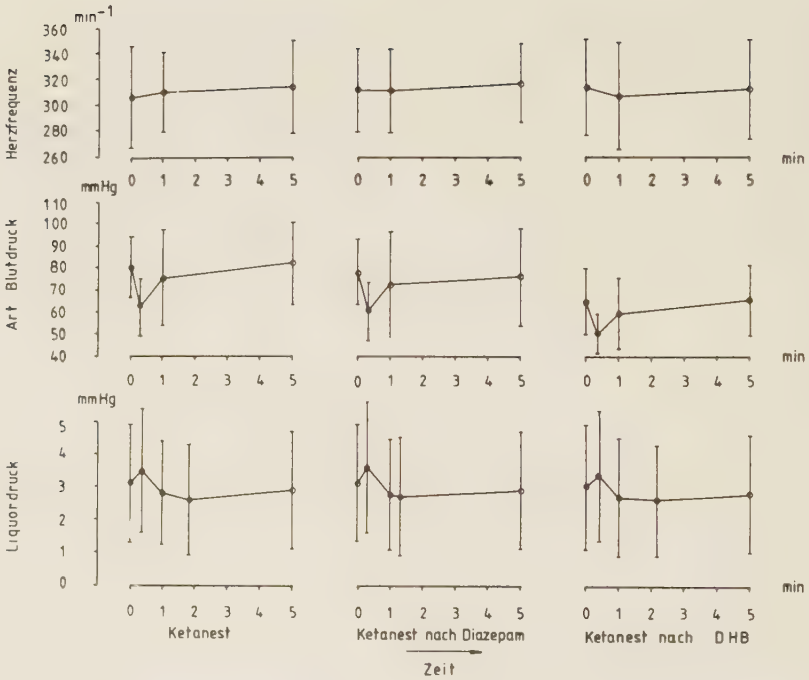


Abb. 2

Verlauf des mittleren arteriellen Blutdruckes, des Liquordruckes und der Herzfrequenz bei in einer Pentobarbital-Na-Baisnarkose beatmeten Kaninchen nach Gabe von Ketamin (5 mg/kg KG) vor und nach Diazepam (0,2 mg/kg KG) sowie nach Droperidol (0,1 mg/kg KG). Dargestellt sind Mittelwerte und ihre Standardabweichung.

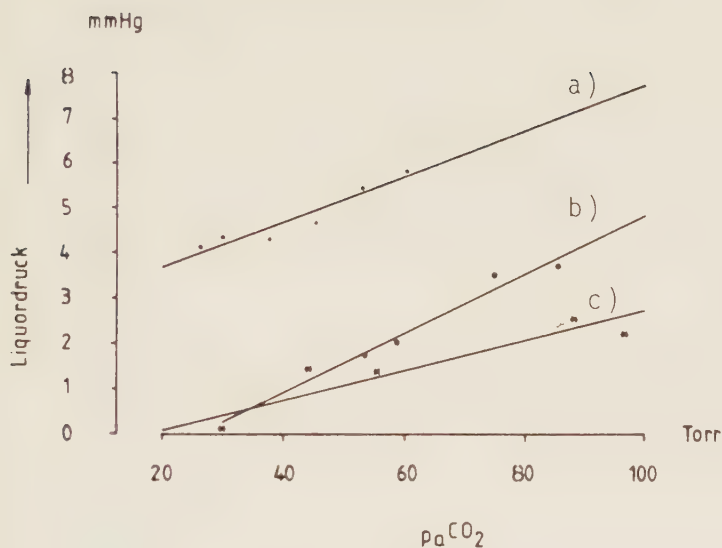


Abb. 3

Abhängigkeit des Liquordruckes vom arteriellen $p\text{CO}_2$, dargestellt am Beispiel von 3 hyper- bzw. hypoventilierten, narkotisierten Kaninchen.

Die jeweiligen Regressionsgeraden sind eingezeichnet.

a) $r = 0,96$, $p < 0,01$; b) $r = 0,92$, $p < 0,01$; c) $r = 0,98$, $p < 0,05$.

änderungen nicht von dem nach alleiniger Ketamingabe verschieden (siehe Tab. 4-6).

3. Wirkung von Ketamin bei Hyper- und Hypokapnie

In dieser Serie wird bei 3 Versuchstieren die arterielle Kohlensäurespannung durch gestufte Hyper- bzw. Hypoventilation auf Werte unter bzw. über einen arteriellen pCO_2 von 45 mmHg verändert. Hierbei zeigt sich bei allen 3 Tieren eine lineare Abhängigkeit des Liquordrucks vom arteriellen pCO_2 ($r=0,96$, $p < 0,01$, $r = 0,92$, $p < 0,01$, $r = 0,98$, $p < 0,05$) (siehe Abb. 3).

Liegt der p_aCO_2 unter 45 mmHg kommt es zu einer Erniedrigung, liegt er über 45 mmHg kommt es zu einer Erhöhung des Liquordrucks. Der arterielle Blutdruck sowie die Herzfrequenz hingegen zeigen keine Abhängigkeit von pCO_2 .

Nach Injektion von 5 mg/kg KG Ketamin kommt es sowohl bei Hypo- als auch bei Hyperventilation wie unter normokapnischen Bedingungen zu einem zweiphasigen Verlauf des Liquordrucks (siehe Abb. 4 und Tab. 8). Hierbei zeigt sich, daß das Verhalten des Liquordrucks von der Höhe des arteriellen pCO_2 abhängig ist. Liegt der pCO_2 unter 45 mmHg steigt der Liquordruck nach 0,4 min ($SD = 0,07$) um im Mittel 0,55 mmHg an ($p < 0,0125$). Dem Anstieg folgt nach 2 min ($SD = 1,42$) ein Abfall von 0,11 mmHg ($p < 0,01$). Der arterielle Blutdruck fällt innerhalb von 0,5 min um 24% ab ($p < 0,0005$), der Ausgangswert wird innerhalb von 3 min wieder erreicht ($p < 0,0005$) (siehe Abb. 4 und Tab. 7).

Liegt der pCO_2 über 45 mmHg steigt der Liquordruck bereits nach 0,3 min ($SD = 0,1$) um 0,45 mmHg an ($p < 0,0005$). Nach 1,7 min ($SD = 0,45$) erreicht er nach einem Abfall von 0,67 mmHg sein Minimum ($p < 0,0005$). Der arterielle Blutdruck zeigt innerhalb von 0,7 min einen Abfall von 20% ($p < 0,0005$) und erreicht erst nach 6 min wieder seinen Ausgangswert ($p < 0,0005$).

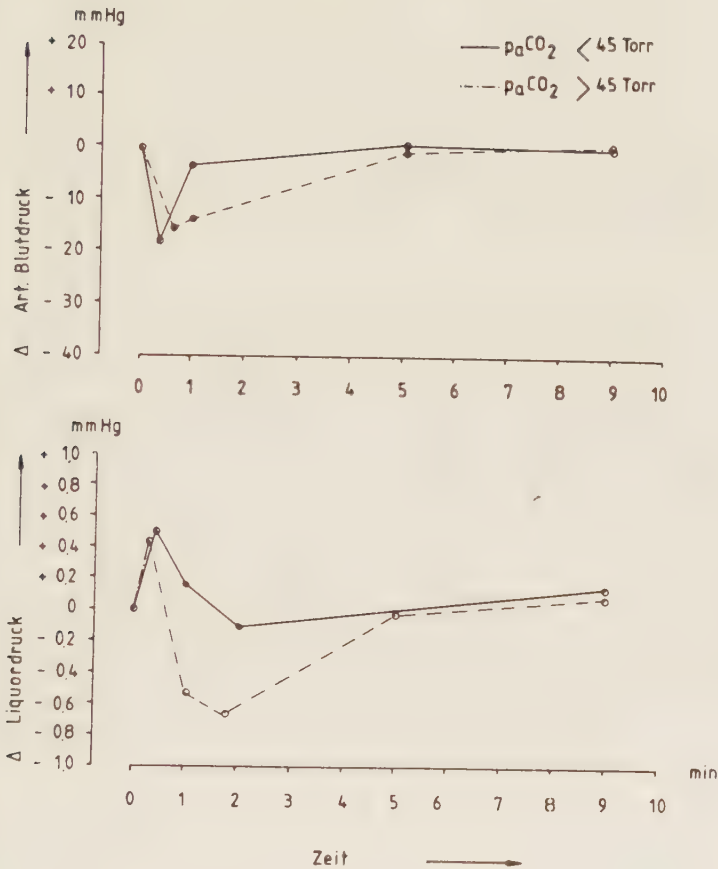


Abb. 4

Verhalten des mittleren arteriellen Blutdruckes und des Liquordruckes bei in einer Pentobarbital-Na-Basisnarkose beatmeten Kaninchen nach Gabe von Ketamin (5 mg/kg KG) unter Hypokapnie ($p_a\text{CO}_2 < 45$ Torr) und Hyperkapnie ($p_a\text{CO}_2 > 45$ Torr). Dargestellt ist die Druckänderung (Δ mmHg) gegenüber dem Basaldruck vor Injektion von Ketamin, der gleich 0 gesetzt wurde.

IV. DISKUSSION

1. Methodenkritik

A. Versuchstier

Vorversuche bei der Ratte ergaben, daß diese Tierspezies für unsere Untersuchungen aus mehreren Gründen nicht geeignet war. Zum einen waren hierbei die Anästhetika Pentobarbital und Urethan erst in nahezu toxischer Dosis narkotisch wirksam, zum anderen führte die Relaxierung zur Ermöglichung der kontrollierten Beatmung entweder zu einer excessiven Erhöhung der Herzfrequenz (Pancuronium) oder aber zu einem starken Abfall des arteriellen Blutdrucks (Alloferin, Succinylcholin). Wurde daraufhin Ketamin i.v. gegeben, so trat auch bei der niedrigsten Ketamin-Dosierung von 5 mg/kg KG ein weiterer Blutdruckabfall ein, so daß eine Durchführung des Versuches nicht möglich war. Diese Probleme bestanden beim Kaninchen nicht. Außerdem wurden zahlreiche Untersuchungen zu Änderungen des Hirndruckes unter dem Einfluß verschiedener Anästhetika am Kaninchen durchgeführt.

B. Narkose

Die bekannte leicht hirndrucksenkende Wirkung von Barbituraten wurde als Vorteil für die Untersuchung der Wirkung von Ketamin auf den intrakraniellen Druck angesehen (MARSHALL, L.F. et al., 1979). Als Muskelrelaxans wurde Pancuronium verwendet, da es im Gegensatz zu d-Tubocurarin keinerlei hirndrucksteigernde Wirkung zeigt (McLESKEY, C.H. et al., 1974).

2. Herz-Kreislaufreaktionen nach Ketamin

Nach der intravenösen Gabe von Ketamin kommt es beim Menschen im allgemeinen zum Anstieg des systolischen und diastolischen arteriellen Blutdruckes sowie der Herzfrequenz (KREUSCHER et al., 1969; SINGBARTL et al., 1975).

Für diesen Herz-Kreislauf-stimulierenden Ketamineffekt wurde eine Reihe von Theorien erarbeitet. So wurde eine direkte periphere Membranwirkung (TRABER et al., 1968), Änderung des Release-uptake-Mechanismus von endogenen Noradrenalin (MONTEL et al., 1973), direkte Effekte an peripheren sympathischen Nerven (LUTZ et al., 1972), eine gesteigerte Katecholaminausschüttung aus dem Nebennierenmark (BARAKA et al., 1973), eine gesteigerte Cortisol-Freisetzung aus der Nebennierenrinde (OYAMA et al., 1970), eine Desensibilisierung von Barorezeptoren (DOWDY et al., 1968; McGRATH et al., 1975) sowie ein direkt vasokonstriktorischer Effekt auf die glatte Gefäßmuskulatur (PETER et al., 1973) als mögliche Mechanismen der Herz-Kreislauf-stimulierenden Ketaminwirkung diskutiert.

Heute wird angenommen, daß ein gesteigerter sympathisch-efferenter Impulstrom vom rhombencephalen Zentren zur Erfolgsorganperipherie ursächlich hierfür verantwortlich zu machen ist (IVANKOVIC et al., 1974; LANGREHR et al., 1977; SINGBARTL et al., 1975).

Bei einer Narkose mit entsprechender Depression rhombencephaler Substrate bleibt diese Ketaminwirkung aus. In diesem Falle zeigt Ketamin eine cardiodepressorische Wirkung und führt zu einer Abnahme des systemischen Blutdruckes und der Herzfrequenz (DIAZ et al., 1976; TREESE et al., 1973; SINGBARTL et al., 1975).

Neben einer Basisnarkose bewirkt auch die mechanische Ventilation einen Ausfall der cardiostimulatorischen Eigenschaften des Ketamins. J.C. McGRATH (1975) konnte nachweisen, daß sich die Kreislaufreaktionen nach Ketamingabe bei spontanatmenden und mechanisch ventilierten Kaninchen unterscheiden. Atmeten die Tiere spontan oder waren sie nur leicht narkotisiert, führte Ketamin zu einem Blutdruckanstieg oder es blieb eine Veränderung aus. Bei mechanisch ventilierten und narkotisierten Tieren jedoch erfolgte nach Ketaminapplikation ein anhaltender Blutdruckabfall.

Die beschriebenen eigenen Ergebnisse stimmen also mit den Beobachtungen anderer Autoren überein. Unter einer Basisnarkose von 40 mg/kg KG Na-Pentobarbital und mechanischer Ventilation der Versuchstiere findet sich ein von der jeweiligen Ketamindosis abhängiger ausgeprägter Blutdruckabfall. Im Gegensatz zu den Untersuchungen von McGRATH, der eine Basisnarkose nur mit 30 mg/kg KG Na-Pentobarbital durchführte, und ein Blutdruckminimum erst nach 2 Minuten beobachtete, tritt bei den eigenen Untersuchungen unter allen angewandten Ketamindosierungen bereits nach 0,5 Minuten der größte Blutdruckabfall auf. Die Herzfrequenz zeigt nach 5 mg/kg KG Ketamin keine eindeutige Änderung. Bei höheren Dosierungen kommt es jedoch zu einem Abfall der Frequenz.

Wie auch andere Autoren (McGRATH et al., 1975; TREESE et al., 1973) wurde bei einer Dosierung von 20 mg/kg KG Ketamin eine erhebliche kardiale Depression beobachtet, die von einer ausgeprägten, nicht reversiblen Abnahme der Herzfrequenz sowie des arteriellen Blutdruckes begleitet war. Dieser Befund stimmt auch mit Beobachtungen am Herz-Lungenpräparat überein, wobei eine sehr hohe Dosis von Ketamin dosisabhängig zu einem steilen Abfall der Herzfrequenz führt (TRABER et al., 1968).

3. Liquordruckreaktionen nach Ketamingabe

Beim Menschen und auch tierexperimentell wird nach Ketaminapplikation ein Anstieg des Liquordrucks beobachtet (CLAR et al., 1974; DAWSON et al., 1971; EVANS et al., 1971; GARDNER et al., 1971; LIST et al., 1972; SARI et al., 1972; SHAPIRO et al., 1972). Als Ursache der ketaminbedingten intracraniellen Drucksteigerung werden eine direkt gefäßerweiternde Wirkung auf die Hirngefäße (TAKESHITA et al., 1972), eine direkte Stimulation des Stoffwechsels einzelner Gehirnzentren (DAWSON et al., 1971) und ein zentral bedingter sympathischer Einfluß auf das Herz-Kreislaufsystem diskutiert (IVANKOVIC et al., 1974).

Die zeitliche Koincidenz der Liquordruckzunahme mit dem Blutdruck- und Pulsanstieg lassen auch die Annahme zu, daß Ketamin über eine Steigerung des intracraniellen Blutvolumens und ein erhöhtes Herzzeitvolumen bei cerebraler Vasodilatation wirksam ist (GARDNER et al., 1971; SCHALK et al., 1981).

Bei allen verwandten Ketamindosierungen kommt es zu einem geringen, ca. 0,5 Minuten anhaltenden Liquordruckanstieg, dem ein länger dauernder Abfall folgt. Zeitlich parallel zu dem Liquordruckanstieg führt die Ketamininjektion zu dem schon beschriebenen Blutdruckabfall mit mittleren Blutdruckwerten, die unter 60 mmHg liegen. Ein Druck von 60 mmHg gilt jedoch als kritische Grenze für die Autoregulation der Hirngefäße, und somit für die Aufrechterhaltung einer konstanten Hirndurchblutung (HARPER et al., 1965; LASSEN, 1978; SHAPIRO et al., 1975).

Bei Blutdruckwerten unterhalb dieser Grenze kommt es parallel zum Abfall des arteriellen systemischen Blutdruckes zu einem Abfall des cerebralen Blutflusses (EKSTRÖM-JODAL, 1970; HARPER, 1965; RAPELA et al., 1964).

EKSTRÖM-JODAL und Mitarbeiter (1970) beobachteten die Relation zwischen cerebralem Blutfluß und arteriellem Blutdruck bei fortschreitender arterieller Hypotension. Sie entnahm bei Bastardhunden, deren cerebrale Gefäße durch eine Papaverininfusion oder CO₂-Inhalation dilatiert waren, schrittweise Blut. Hierbei zeigte sich, daß die Druck-Fluß-Relation unterhalb der kritischen Blutdruckgrenze für die Autoregulation der Hirngefäße linear ist.

Bei den hier dargestellten Versuchen an Kaninchen wird durch Ketamingabe eine arterielle Hypotension bewirkt. Kurz nach Ketamininjektion erfolgt zunächst eine geringe Liquordruck-erhöhung. Der zeitlich dazu parallel einsetzende Blutdruck-abfall setzt jedoch die Autoregulation der Hirngefäße außer Kraft, und führt mit einer kurzen zeitlichen Verzögerung zu einem nachfolgenden Abfall des Liquordruckes. EKSTRÖM-JODAL (1970) konnte nachweisen, daß die Antwort der Hirngefäße auf einen plötzlich erfolgenden Blutdruckabfall erst mit einer Verzögerung von wenigen Sekunden eintritt, und nach ungefähr 40 Sekunden vollständig ist. Während dieser Zeit ist also die Autoregulation nicht oder nur partiell wirksam. Nach Normalisierung der Blutdruckwerte steigt der Liquordruck wieder zu seinen Ausgangswerten an.

Es konnte somit gezeigt werden, daß bei Vorliegen einer Basisnarkose und mechanischer Ventilation der Versuchstiere Ketamin seine Herz-Kreislauf-stimulierende Wirkung verliert. Es kommt nach Applikation von Ketamin unter diesen Bedingungen zu einem Abfall des Blutdruckes und der Herzfrequenz. Die Liquordruckerhöhung nach Ketamin fällt nur sehr gering aus und geht sogar in einen Liquordruckabfall über.

Vergleichbare Untersuchungsergebnisse wurden von PFENNINGER und Mitarbeiter (1984) beschrieben. Sie fanden bei kontrolliert beatmeten Jungschweinen weder bei normalem noch bei erhöhtem Hirndruck nach Ketamingabe in einer Dosierung von

0,5 mg/kg KG und 2,0 mg/kg KG eine intracranielle Drucksteigerung. Dies galt sowohl für normotone Blutdruckausgangswerte als auch für Tiere im hämorrhagischen Schock. Das Ausbleiben eines Hirndruckanstieges nach Ketamingabe wurde auf den fehlenden $p\text{CO}_2$ -Anstieg bei kontrollierter Beatmung zurückgeführt. Bei kreislaufhypotonen Tieren mit erhöhtem Hirndruck kam es nach Ketamininjektion zu einem signifikanten Blutdruckabfall und parallel hierzu zu einem signifikanten Hirndruckabfall.

4. Herz-Kreislaufreaktionen und Liquordruckreaktionen nach Ketamin in Kombination mit Droperidol und Diazepam

In tierexperimentellen und klinischen Untersuchungen konnte gezeigt werden, daß die meisten Nebenwirkungen einer Ketaminmononarkose durch Kombination mit dem Neuroleptikum Droperidol sowie dem Tranquilizer Diazepam abgeschwächt bzw. aufgehoben werden können. Diese Nebenwirkungen sind einmal kardiovaskuläre Veränderungen wie z.B. Anstieg der Herzfrequenz und des arteriellen Blutdruckes, zum anderen die psychotomimetischen Effekte in der postnarkotischen Phase (FOLDES, 1973; SCHUMACHER et al., 1974; SINGBARTL et al., 1976). Ferner konnte gezeigt werden, daß die Kombination von Ketamin mit Droperidol und Diazepam eine suffiziente Spontanatmung (KREUSCHER, 1977) und eine ausreichende Sauerstoffversorgung der parenchymatösen Organe gewährleistet (DOROW, 1979).

In anderen Untersuchungen (MICHENFELDER et al., 1971; MILLER et al., 1969) wurde festgestellt, daß Droperidol eine Senkung des Liquordruckes durch intrakranielle Vasokonstriktion bewirkt. CARLSSON und Mitarbeiter (1977) konnten zeigen, daß Diazepam den cerebralen Blutfluß senkt. BALI und Mitarbeiter (1977) wiesen eine signifikante und anhaltende

Liquordruck- und Blutdruckerniedrigung nach Diazepam nach.

Von Interesse war es daher, ob Ketamin auch in Kombination mit Droperidol oder Diazepam eine Liquordruckerhöhung bewirkt. In den hier vorliegenden Untersuchungen führt jedoch weder die vorherige Gabe von Droperidol noch die Gabe von Diazepam zu einer Änderung des Blutdruck- und Liquordruckverhaltens nach Ketamin. Auch der zeitliche Ablauf der Änderungen dieser Meßgrößen bleibt unverändert. Ebenso wenig zeigt die Herzfrequenz nach Kombination von Ketamin mit Droperidol oder Diazepam eine wesentliche Änderung.

Droperidol allein ergibt bereits eine geringgradige, kurz andauernde, signifikante Liquordruckerhöhung. Zu ähnlichen Ergebnissen kommen auch MISFELDT und Mitarbeiter (1976), die nach Gabe von Droperidol einen kleinen, jedoch nicht signifikanten Liquordruckanstieg feststellen, während als Folge der Abnahme des systemischen Blutdrucks die Hirndurchblutung abnimmt.

Die bei Diazepam und Droperidol beschriebene depressorische Wirkung auf den systemischen Blutdruck (BALI et al., 1977; KORTTILA, 1975; MISFELDT et al., 1976; PICHLMAYR et al., 1973) führt in Kombination mit Ketamin zu einem gleichartigen Blutdruckabfall wie nach Gabe von Ketamin allein.

5. Herz-Kreislaufreaktionen und Liquordruckreaktionen nach Ketamin in Hyper- und Hypokapnie

Das Verhalten des Liquordrucks bei Änderungen des pCO_2 ist bekannt und wird klinisch genutzt. Bei Hyperkapnie kommt es zu einer Vasodilation der Hirngefäße, während bei Hypokapnie eine Vasokonstriktion einsetzt. Die Abhängigkeit des Liquordrucks vom arteriellen pCO_2 ist linear, wie auch

andere Autoren gefunden haben (LÖFGREN 1975; REIVICH 1964).

In dieser Arbeit wird das Verhalten des Liquordrucks nach Ketamingabe unter Hyper- und Hypoventilation untersucht. Hierbei zeigt sich, daß die unmittelbar nach Ketamininjektion erfolgende Liquordruckerhöhung genauso groß ist wie unter Normoventilation. Unterschiedliche Reaktionen zeigen sich jedoch bei dem nachfolgenden Liquordruckabfall. Liegt der $p\text{CO}_2$ über 45 mmHg, kommt es zu einem ausgeprägteren Liquordruckabfall als bei $p\text{CO}_2$ -Werten unter 45 mmHg. Da der Blutdruckabfall nach Ketamin bei $p\text{CO}_2$ -Werten oberhalb und unterhalb von 45 mmHg gleich hoch ist, muß dieser größere Liquordruckabfall auf den höheren arteriellen $p\text{CO}_2$ -Wert zurückgeführt werden. Wie EKSTRÖM-JODAL (1970) im Tierexperiment nachweisen konnte, fällt der cerebrovasculäre Widerstand mit ansteigendem $p\text{CO}_2$ sowohl bei hypotensiven, als auch bei normotensiven Versuchstieren ab. Bei hypotensiven Versuchstieren ist hierbei der cerebrovasculäre Widerstand am niedrigsten.

Es konnte somit gezeigt werden, daß der cerebrovasculäre Widerstand bei Hyperkapnie und der nach Ketamin auftretenden Hypotension stärker abnimmt als bei Normo- oder Hypo- kapnie und arterieller Hypotension.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Ziel der Untersuchungen ist es, die Wirkung von Ketamin allein und in Kombination mit Droperidol oder Diazepam tierexperimentell im Hinblick auf Änderungen des arteriellen Blutdruckes, der Herzfrequenz und des Liquordrucks zu überprüfen. Des weiteren wird das Verhalten von arteriellen Blutdruck, Herzfrequenz und Liquordruck nach Gabe von Ketamin unter Hypo- bzw. Hyperkapnie untersucht.

Die Präparation und Untersuchung werden in einer Basisnarkose mit Pentobarbital-Na durchgeführt. Die Tiere sind mit Pancuronium relaxiert und werden kontrolliert beatmet. Die Liquordruckmessung erfolgt intraventriculär in der Cisterna cerebello-medullaris. Liquordruck, arterieller Blutdruck und Herzfrequenz werden kontinuierlich auf einem Mehr-Kanal-Kompensationsschreiber registriert. Ketamin, Droperidol und Diazepam werden intravenös appliziert.

Mit steigender Ketamindosierung nimmt die Herzfrequenz ab. Ferner führt Ketamin bei den verwandten Dosierungen zu einem zweiphasigen Verlauf des Liquordrucks. Nach einem kurzen und geringen Liquordruckanstieg folgt ein länger dauernder Liquordruckabfall. Zeitlich parallel zu dem Liquordruckanstieg führt die Ketamingabe zu einem Abfall des arteriellen Blutdruckes, der umso ausgeprägter ausfällt, je höher die Ketamindosierung gewählt wird. Bei allen angewandten Ketamindosierungen liegt der Blutdruckabfall unter 60 mmHg und somit unterhalb der kritischen Grenze für die Autoregulation der Hirngefäße.

Ketamin in Kombination mit Droperidol oder Diazepam führt zu den gleichen Änderungen von arteriellen Blutdruck, Herzfrequenz und Liquordruck wie nach alleiniger Gabe von Ketamin.

Unter Hyper- und Hypokapnie kommt es nach Ketamin zu einem gleichbleibenden Abfall von arteriellen Blutdruck und Herzfrequenz. Der dem Liquordruckanstieg folgende Liquordruckabfall war jedoch bei Hyperkapnie größer als bei Hypokapnie. Dies wird auf eine ausgeprägtere Vasodilation der Hirngefäße unter Hyperkapnie und der durch Ketamin verursachten arteriellen Hypotension zurückgeführt.

Die Ergebnisse müssen auf dem Hintergrund der gewählten Versuchbedingungen, vor allem der Tierspezies, der Basisnarkose und der kontrollierten Beatmung gewertet werden. Die beim Menschen bekannten Nebenwirkungen von Ketamin, wie der Anstieg der Herzfrequenz und des arteriellen Blutdrucks treten nicht auf. Die Erhöhungen des Liquordrucks sind nur flüchtig und geringgradig, so daß Droperidol, Diazepam und Hyperventilation keine liquordrucksenkende Wirkung zeigen können. Vielmehr zeigt sich, daß die durch Ketamin bedingte, ausgeprägte Hypotension zu einem Abfall des Liquordrucks führt. Schlußfolgerungen für die Vermeidung von Liquordruckerhöhungen durch Ketamin können aus diesen Untersuchungen nicht gezogen werden.

Tab. 1: Änderung des mittleren arteriellen Blutdrucks ($\Delta \overline{RR}$) nach intravenöser Gabe von Ketamin. $\Delta \overline{RR}_{\text{Min}}$ = Minimum der Änderung nach 0,57 min * 0,05 > p > 0,01; ** 0,01 > p > 0,001; n.s. = nicht signifikant. Angegeben sind die Mittelwerte sowie die Standardabweichung

Ketamin-dosierung (mg/kg KG)	n	$\overline{RR}$ (mmHg) vor Ketamin	$\Delta \overline{RR}_{\text{Min}}$ (mmHg) nach Ketamin	p	$\Delta \overline{RR}$ (mmHg) 1' nach Ketamin	p	$\Delta \overline{RR}$ (mmHg) 5' nach Ketamin	p
5	29	80,7 ± 12,2	-20,7 ± 8,8	*	- 8,9 ± 12,3	*	- 3,4 ± 11,4	*
10	8	80,9 ± 18,4	-33,8 ± 10,8	*	-20,3 ± 18,1	*	- 8,8 ± 14,7	*
15	10	85,9 ± 15,1	-47,8 ± 13,3	*	-35,6 ± 12,2	*	-12,2 ± 8,8	*
20	5	86,4 ± 16,2	-53,0 ± 14,5	*	-42,8 ± 12,0	*	-13,4 ± 12,5	*

Tab. 2: Biphasische Änderung des Liquordrucks (Δ LD) nach intravenöser Gabe von Ketamin. Δ LD_{Max} = Maximum der Änderung nach 0,45 min, Δ LD_{Min} = Minimum der Änderung nach 2,0 min.

Ketamin-dosierung (mg/kg KG)	n	LD (mmHg) vor Ketamin	Δ LD _{Max} (mmHg) nach Ketamin	p	Δ LD _{Min} (mmHg) nach Ketamin	p	Δ LD (mmHg) 5' nach Ketamin	p
5	29	2,09 $\pm$ 2,09	+0,53 $\pm$ 0,44	***	-0,43 $\pm$ 0,28	***	-0,18 $\pm$ 0,35	***
10	8	1,13 $\pm$ 1,85	+0,35 $\pm$ 0,24	n.s.	-0,45 $\pm$ 0,37	n.s.	-0,28 $\pm$ 0,34	n.s.
15	10	1,48 $\pm$ 2,29	+0,40 $\pm$ 0,36	n.s.	-0,59 $\pm$ 0,36	*	-0,32 $\pm$ 0,31	*
20	5	-0,18 $\pm$ 1,37	+0,29 $\pm$ 0,27	n.s.	-0,48 $\pm$ 0,27	n.s.	-0,34 $\pm$ 0,17	n.s.

Tab. 2. Per frequency of 5000 and 10000 sec stable time of retention

Ketamin dose, mg/kg WG	n	HF (min ⁻¹) for Ketamin		HF (min ⁻¹) 1' nach Ketamin		HF (min ⁻¹) 5' nach Ketamin	
5	29	310 ± 49		311 ± 45		314 ± 47	
10	3	286 ± 57		286 ± 54		279 ± 53	
15	10	297 ± 51		270 ± 48		266 ± 54	
20	4	300 ± 67		263 ± 60		234 ± 75	

Tab. 4: Änderung des mittleren arteriellen Blutdrucks ($\Delta \overline{RR}$) nach Gabe von Ketamin (5 mg/kg KG) vor und nach Diazepam (0,2 mg/kg KG) sowie nach Droperidol (0,1 mg/kg KG). $\Delta \overline{RR}_{\text{Min}}$ = Minimum der Änderung nach 0,37 min.

Anaesthetika	n	$\overline{RR}$ (mmHg) vor Ketamin	$\Delta \overline{RR}_{\text{Min}}$ (mmHg) nach Ketamin	p	$\Delta \overline{RR}$ (mmHg) 1' nach Ketamin	p	$\Delta \overline{RR}$ (mmHg) 5' nach Ketamin	p
Ketamin	9	80,3 ± 13,9	-17,9 ± 4,3	*	-5,0 ± 11,7	*	1,3 ± 8,0	*
Diazepam + Ketamin	9	78,4 ± 15,2	-17,4 ± 6,2	*	-5,7 ± 11,0	*	-2,3 ± 8,1	*
Droperidol + Ketamin	8	65,0 ± 15,1	-14,3 ± 6,4	*	-6,1 ± 3,4	*	0,8 ± 4,2	*

Tab. 5: Biphasische Änderung des Liquordrucks (Δ LD) nach Gabe von Ketamin (5 mg/kg KG) vor und nach Diazepam (0,2 mg/kg KG) sowie nach Droperidol (0,1 mg/kg KG).
 Δ LD_{Max} = Maximum der Änderung nach 0,36 min, Δ LD_{Min} = Minimum der Änderung nach 1,75 min.

Anaesthetika	n	LD (mmHg) vor Ketamin	Δ LD _{Max} (mmHg) nach Ketamin	p	Δ LD _{Min} (mmHg) nach Ketamin	p	Δ LD (mmHg) 5' nach Ketamin	p
Ketamin	9	3,09 $\pm$ 1,77	+ 0,44 $\pm$ 0,38	**	-0,47 $\pm$ 0,20	**	-0,22 $\pm$ 0,27	**
Diazepam + Ketamin	9	3,08 $\pm$ 1,82	+ 0,48 $\pm$ 0,38	**	-0,42 $\pm$ 0,21	**	-0,15 $\pm$ 0,28	**
Droperidol + Ketamin	8	3,03 $\pm$ 1,9	+ 0,37 $\pm$ 0,24	**	-0,46 $\pm$ 0,21	**	-0,27 $\pm$ 0,2	**

Tab. 6: Herzfrequenz (HF) nach Gabe von Ketamin (5 mg/kg KG) vor und nach Diazepam (0,2 mg/kg KG) sowie nach Droperidol (0,1 mg/kg KG).

Anaesthetika	n	HF (min ⁻¹) vor Ketamin	HF (min ⁻¹) 1' nach Ketamin	HF (min ⁻¹) 5' nach Ketamin
Ketamin	9	306 ± 39	310 ± 31	314 ± 36
Diazepam + Ketamin	9	313 ± 32	311 ± 32	315 ± 30
Droperidol + Ketamin	8	313 ± 37	306 ± 41	311 ± 38

Tab. 7: Änderung des mittleren arteriellen Blutdrucks ($\Delta \overline{RR}$) nach Gabe von Ketamin (5 mg/kg KG) unter Hypokapnie (p_aCO_2 45 Torr) und Hyperkapnie (p_aCO_2 > 45 Torr). $\Delta \overline{RR}_{Min}$ = Minimum der Änderung

p_aCO_2	n	$\overline{RR}$ (mmHg) vor Ketamin	$\Delta \overline{RR}_{Min}$ (mmHg) nach Ketamin	p	$\Delta \overline{RR}$ (mmHg) 1' nach Ketamin	p	$\Delta \overline{RR}$ (mmHg) 5' nach Ketamin	p
< 45	7	75,7 ± 2,6	-18,4 ± 11,4 ($\overline{X}$ = 0,36 min)	**	- 3,3 ± 14,1	**	1,1 ± 10,9	**
> 45	9	78,2 ± 12,3	-15,9 ± 13,4 ($\overline{X}$ = 0,63 min)	**	-13,6 ± 16,7	**	-0,3 ± 7,3	**

Tab. 8: Biphasische Änderung des Liquordrucks (Δ LD) nach Gabe von Ketamin (5 mg/kg KG) unter Hypokapnie ($p_a\text{CO}_2 < 45$ Torr) und Hyperkapnie ($p_a\text{CO}_2 > 45$ Torr). Δ LD_{Max} = Maximum der Änderung, Δ LD_{Min} = Minimum der Änderung.

$p_a\text{CO}_2$	n	LD (mmHg) vor Ketamin	Δ LD _{Max} (mmHg) nach Ketamin	p	Δ LD _{Min} (mmHg) nach Ketamin	p	Δ LD (mmHg) 5' nach Ketamin	p
< 45	7	$2,73 \pm 2,11$	$+0,55 \pm 0,32$ ($\bar{x} = 0,41$ min)	**	$-0,11 \pm 0,39$ ($\bar{x} = 2,0$ min)	**	$0,0 \pm 0,46$	**
> 45	9	$3,18 \pm 1,60$	$+0,45 \pm 0,53$ ($\bar{x} = 0,33$ min)	**	$-0,67 \pm 0,33$ ($\bar{x} = 1,72$ min)	**	$-0,02 \pm 0,52$	**

LITERATURVERZEICHNIS

- 1) BALI, I.M., NAYAK, M.M., DUNDEE, J.W.:
The effect of induction agents on cerebrospinal
fluid pressure.
Brit. J. Anaesth., 49, 1169 (1977)
- 2) BARAKA, A., HARRISON, T., KACHACHI, T.:
Catecholamine levels after ketamine anesthesia
in man.
Anesth. Analg., 52, 198-200 (1973)
- 3) BIESING, C., KNUTH, P.:
Ketanest als Transportanalgetikum.
In: Dick, W. (Hrsg.), Ketamin (Ketanest) in Not-
fall- und Katastrophenmedizin. Perimed, Erlan-
gen (1981)
- 4) CLAR, H.-F., FESSL-ALEMANY, E., SCHÄFER, E., SÜNKLER, H.-J.:
Hirndruck und Kreislaufreaktionen beim Kaninchen
unter Ketamin.
Arzneim.-Forsch., 24, 23-24 (1974)
- 5) CARLSSON, C., BERNTMAN, L., HÄGERDAL, M., SIESJÖ, B.K.:
Effects of Diazepam on metabolism and circulation
in the brain.
Intensive Care Medicine, 3, 164 (1977)

- 6) CORSEN, G., DOMINO, E.F.:
Dissociative anesthesia: further pharmacologic studies and first clinical experience with the phencyclidine derivative CI-581.
Anesth. Analg. (Cleve), 45, 29-40 (1966)
- 7) DAWSON, B., MICHENFELDER, J.D., THEYE, R.A.:
Effects of ketamine on canine cerebral blood flow and metabolism: Modification by prior administration of thiopental.
Anesth. Analg., 50, 443-447 (1971)
- 8) DIAZ, F.A., BIANCO, J.A., BELLO, A., BEER, N., VELARDE, H., IZQUIERDO, J.P., JAEN, R.:
Effects of ketamine on canine cardiovascular function.
Brit. J. Anaesth., 48, 941-946 (1976)
- 9) DOROW, J.:
Tierexperimentelle Untersuchungen zur Wirkung von Ketamin und Dehydrobenzperidol auf den lokalen Sauerstoffdruck der Hirnrinde.
Dissertationsschrift, Mainz (1979)
- 10) DOWDY, E.G., KAYA, K.:
Studies of the mechanism of cardiovascular responses to CI-581.
Anesthesiology, 29, 931-943 (1968)
- 11) EKSTRÖM-JODAL, B.:
On the relation between blood pressure and blood flow in the canine brain with particular regard to the mechanism responsible for cerebral blood flow autoregulation.
Acta physiol. scand., Suppl. 350, 1-28 (1970)
- 12) EKSTRÖM-JODAL, B., HÄGGENDAL, E., NILSSON, N.J.:
On the relation between blood pressure and blood flow in the cerebral cortex of dogs.
Acta physiol. scand., Suppl. 350, 29-42 (1970)

- 13) EVANS, J., ROSEN, M., WEEKS, R.D., WISE, C.:
Ketamine in neurosurgical procedures.
Lancet I, 40-41 (1971)
- 14) FOLDES, F.F.:
The prevention of the psychotomimetic effects of ketamine.
In: Gemperle, M., Kreuscher, H., Langrehr, D., (Hrsg.),
Ketamin, Springer Berlin, Heidelberg, New York (1973)
- 15) GARDNER, A.E. OLSON, B.E., LICHTIGER, M.:
Cerebrospinal-fluid pressure during dissociative
anesthesia with ketamine.
Anesthesiology, 35, 226-228 (1971)
- 16) HARPER, A.M.:
Physiology of cerebral blood flow.
Brit. J. Anaesth., 37, 225-235 (1965)
- 17) HIRLINGER, W.K., DICK, W., KNOCH, E.:
Untersuchungen zur intramuskulären Ketaminanalgesie
bei Notfallsituationen.
Anaesthesist, 32, 335-339 (1983)
- 18) IVANKOVICH, A.D., MILETICH, D.J., REIMANN, C., AL-
BRECHT, R.F., ZAHED, B.:
Cardiovascular effects of centrally administered
ketamine in goats.
Anesth. Analg., 53, 924-933 (1974)

19) KORTTILA, K.:

The effect of Diazepam, Flunitrazepam and Droperidol with an analgesic on blood pressure and heart rate in man.

Arzneim.-Forsch., 25, 1303-1306 (1975)

20) KREUSCHER, H., GAUCH, H.:

Kreislaufanalytische Untersuchung bei Anwendung von Ketamine am Menschen.

In: Kreuscher, H. (Hrsg.), Ketamine. Springer, Berlin - Heidelberg - New York, (1969)

21) KREUSCHER, H.:

Erfahrungen mit der Tranquanalgesie.

Erlanger Anästhesie Seminare I, 46-51 (1977)

22) LANGREHR, D., SINGBARTL, G.:

Die Herz-Kreislaufwirkung von Ketamin; Zusammenfassung der vorliegenden Befunde.

Erlanger Anästhesie Seminare I, 13-39 (1977)

23) LASSEN, N.A.:

Cerebral circulation and anaesthesia.

Acta anaesth. scand., Suppl. 70, 53-55 (1978)

24) LIST, W.F., CRUMRINE, R.S., CASCORBI, H.F., WEISS, M.H.:

Increased cerebrospinal fluid pressure after ketamine.

Anesthesiology, 36, 98-99 (1972)

- 25) LÖFGREN, J.:

Effects of variations in arterial pressure and arterial carbon dioxide tension on the cerebrospinal fluid pressure-volume relationships.
Acta Neurol. Scandinav., 49, 586-598 (1973)

- 26) LUTZ, H., PETER, K., JUHRAN, W.:

Hämodynamische Reaktionen nach Anwendung von Ketamine.
Z. prakt. Anästh., 7, 8-13 (1972)

- 27) MARSHALL, L.F., SMITH, R.W., SHAPIRO, H.M.:

The outcome with aggressive treatment in severe head injuries.
J. Neurosurg., 50, 26-30 (1979)

- 28) McGRATH, J.C., MacKENZIE, J.E., MILLAR, R.A.:

Effects of ketamine on central sympathetic discharge and the baroreceptor reflex during mechanical ventilation.
Brit. J. Anaesth., 47, 1141-1147 (1975)

- 29) McGRATH, J.C., MacKENZIE, J.E., MILLAR, R.A.:

Circulatory responses to ketamine: dependence on respiratory pattern and background anaesthesia in the rabbit.
Brit. J. Anaesth., 47, 1149-1156 (1975)

- 30) McGRATH, J.C., MacKENZIE, J.E., MILLAR, R.A.:

Effects of ketamine on central sympathetic discharge, circulatory and baroreceptor responses.
Brit. J. Anaesth., 5, 634 (1975)

- 31) McLESKEY, C.H., CULLEN, B.F., KENNEDY, R.D., GALINDO, A.:
Control of cerebral perfusion pressure during induction
of anesthesia in high risk neurosurgical patients.
Anesth. Analg., 53, 985-992 (1974)
- 32) MICHENFELDER, J.D., THEYE, R.A.:
Effects of Fentanyl, Droperidol, and Innovar on ca-
nine cerebral metabolism and blood flow.
Brit. J. Anaesth., 43, 630-635 (1971)
- 33) MILLER, J.D., BARKER, J.:
The effect of neuroleptanalgesic drugs on cerebral
blood flow and metabolism.
Brit. J. Anesth., 41, 554-555 (1969)
- 34) MISFELDT, B.B., JØRGENSEN, P.B., SPOTOFT, H., RONDE, F.:
The effects of Droperidol and Fentanyl on intracranial
pressure and cerebral perfusion pressure in neurosur-
gical patients.
Brit. J. Anaesth., 48, 963-969 (1976)
- 35) MONTEL, H., STARKE, K., GÖRLITZ, B.-D., SCHÜMANN, H.J.:
Tierexperimentelle Untersuchungen zur Wirkung des
Ketamins auf periphere sympathische Nerven.
Anaesthesist, 22, 111-116 (1973)
- 36) OYAMA, T., MATSUMOTO, F., KUDO, T.:
Effects of ketamine on adrenocortical function in man.
Anesth. Analg., 49, 697-670 (1970)

- 37) PETER, K., DIETZE, W., KLOSE, R., MAYR, J.:
Kreislaufveränderungen beim Hund durch intravenöse
Anwendung von Ketamin nach α -Rezeptoren-Blockade.
In: Gemperle, M., Kreuscher, H., Langrehr, D. (Hrsg.),
Ketamin. Springer, Berlin - Heidelberg - New York
(1973)
- 38) PFENNINGER, E., DICK, W., GRÜNERT, A., LOTZ, P.:
Tierexperimentelle Untersuchung zum intrakraniellen
Druckverhalten unter Ketamineapplikation.
Anaesthesist, 33, 82-88 (1984)
- 39) PICHLMAYR, I., GAUCH, D., MEISER, W., SCHMITZ-FEUERHAKE, I.,
HUNDESHAGEN, H.:
Tierexperimentelle Untersuchungen über die Wirkung von
Dehydrobenzperidol auf Durchblutung, Stoffwechsel und
Autoregulation des Gehirns.
Anaesthesist, 22, 308-310 (1973)
- 40) RAPELA, C.E., GREEN, H.D.:
Autoregulation of canine cerebral blood flow.
Circulat. Res., Suppl. 1, 205-211 (1964)
- 41) REIVICH, M.:
Arterial pCO_2 and cerebral hemodynamics.
Amer. J. Physiol., 206, 25-35 (1964)
- 42) SARI, A., OKUDA, Y., TAKESHITA, H.:
The effect of ketamine on cerebrospinal fluid pres-
sure.
Anesth. Analg., 51, 560-565 (1972)

- 43) SCHALK, H.V., LIST, W.F.:

Liquordruckentwicklung nach Ketamin.

In: Dick, W. (Hrsg.), Ketamin (Ketanest) in Notfall-
und Katastrophenmedizin. Perimed, Erlangen (1981)

- 44) SCHUMACHER, W., ILGAZ, E., MUNTASSER, H., FADIKA, G.:

Ketanest als Einleitungsanaestheticum zur Neuro-
leptanaesthesia.

Anaesthesist, 23, 369-374 (1974)

- 45) SHAPIRO, H.M., WYTE, S.R., HARRIS, A.B.:

Ketamine anaesthesia in patients with intracranial
pathology.

Brit. J. Anaesth., 44, 1200-1204 (1972)

- 46) SHAPIRO, H.M.:

Intracranial hypertension: therapeutic and anesthetic
considerations.

Anesthesiology, 43, 445-471 (1975)

- 47) SINGBARTL, G., LANGREHR, D., NEUHAUS, R.:

Ketamin - eine Herz-Kreislauf-stimulierende Substanz
mit direkt kardiodepressiver Eigenwirkung.

Prakt. Anästh., 10, 335-344 (1975)

- 48) SINGBARTL, G., LANGREHR, D., NEUHAUS, R.:

Kardiodepressive Effekte von Ketamin, Etomidate,
Methohexital und Propanidid.

Prakt. Anästh., 11, 397-404 (1976)

- 49) TAKESHITA, H., OKUDA, Y., SARI, A.:

The effects of ketamine on cerebral circulation and metabolism in man.

Anesthesiology, 36, 69-75 (1972)

- 50) TRABER, D.L., WILSON, R.D., PRIANO, L.L.:

Differentiation of the cardiovascular effect of CI-581.

Anesth. Analg., 47, 769-778 (1968)

- 51) TREESE, N., NIEMEZYK, H., REUTHER, P.:

Tierexperimentelle Untersuchungen über die myokardiale und zentralnervös ausgelöste Wirkung von Ketamin auf das Herz-Kreislauf-System.

Anaesthesist, 22, 117-120 (1973)

Herrn Professor Dr. K. Stosseck danke ich für die
Beratung und die Unterstützung bei der Durchführung der
vorliegenden Untersuchungen.

LEBENS LAUF

Am 23. März 1953 wurde ich, Dietmar Hammes, als Sohn des Ltd. Medizinaldirektors i.R. Dr. med. Edmund Hammes und seiner Ehefrau Leni, geb. Borgmann, als viertes von fünf Kindern in Andernach geboren.

Von 1959 bis 1964 besuchte ich die Volksschule St. Thomas in Andernach, von 1964 bis zum Abitur im Mai 1972 das Staatl. altsprachliche Kurfürst Salentin-Gymnasium in Andernach.

In der Zeit vom Wintersemester 1972 bis zum Sommersemester 1979 studierte ich an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz das Fach Humanmedizin, und bestand dort am 10. Mai 1979 die Ärztliche Prüfung. Die Approbation erhielt ich am 23. Mai 1979.

Vom 1. August 1979 bis zum 28. Februar 1981 arbeitete ich als Assistenzarzt in der Kinderklinik Baden-Baden bei Priv.Do. Dr. med. C. Sander.

In der Zeit vom 1. März 1981 bis zum 31. Mai 1982 leistete ich meinen Grundwehrdienst als Stabsarzt in Mannheim ab. Seit dem 1. Juli 1982 bin ich Assistenzarzt in der Kinderabteilung des Allgemeinen Krankenhauses Celle bei Prof. Dr. med. H. Jacobi.

Am 4. Oktober 1980 heiratete ich die Kinderkrankenschwester Sabine Boschert, am 28. Februar 1983 wurde unser Sohn Florian geboren.

